

Uso de los nuevos anticoagulantes orales en atención primaria. Calidad de la prescripción

Marta Martínez-Ruiz^a, Marta Ballesteros-Merino^b, Ana B. Sánchez-López^c,
Vaneza A. García-Mendoza^c, Julia Picazo-Cantos^c, Miriam Martínez-Ramírez^d,
Juan M. Téllez-Lapeira^c

^aCentro de Salud de La Roda.
Albacete Gerencia de Atención Integrada de Albacete. España,
^bGerencia de Atención Integrada de Albacete. España.
^cCentro de Salud Zona 5-B de Albacete. Gerencia de Atención Integrada de Albacete. España.
^dGerencia de Atención Integrada de Villarrobledo.

Correspondencia:
Juan M. Téllez-Lapeira.
Centro de Salud Universitario
Zona V-B. C/ Profesor
Macedonio Jiménez s/n,
02006, Albacete. España.

Correo electrónico:
juanmtellez@gmail.com

Recibido el 17 de agosto de
2016.

Aceptado para su publicación
el 25 de octubre de 2016.

Resultados de este estudio fueron presentados como Comunicación Oral a las IV Jornadas de Investigación en Atención Primaria de Castilla-La Mancha. SCAMFYC. Celebradas en Ciudad Real, durante los días 22 y 23 de Abril de 2016.

Este artículo de Revista Clínica de Medicina de Familia se encuentra disponible bajo la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional (by-nc-nd).



RESUMEN

Objetivo: Evaluar la calidad de la prescripción de los nuevos anticoagulantes orales. Identificar posibles factores asociados a su utilización inadecuada.

Diseño: Estudio descriptivo transversal.

Emplazamiento: Zona Básica de Salud urbana.

Participantes: Todos los pacientes que consumieron nuevos anticoagulantes orales (NACO) durante 2015 (153 sujetos).

Mediciones Principales: Adecuación de la prescripción a las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Otras variables: NACO prescrito (clasificación ATC), indicación y duración del tratamiento, prescriptor, Índice de Charlson, polimedición (5 o más fármacos), uso de servicios sanitarios y variables sociodemográficas. Análisis multivariante para determinar posibles factores asociados al uso inadecuado.

Resultados: 145 sujetos incluidos (23,8 % del total de usuarios de anticoagulantes orales). Edad media 76 años (DE:11,4), un 50,3 % mujeres. Rivaroxaban el más prescrito (41,4 %). Indicación y prescriptor principal: fibrilación auricular no valvular –FANV- (93,1 % de casos) y cardiólogos (71,7 %). Mediana de uso de 20 meses (rango intercuartil: 8 a 32). Utilizaban acenocumarol el 46,9 % de pacientes y el motivo habitual de cambio: mal control del INR. En el 74,1 % (100 casos) (IC 95 %: 65,8 - 81,2) el uso global de NACO (pacientes con FANV) fue inadecuado. Variables asociadas al uso inadecuado: no prescribir de inicio el NACO (OR: 7,0; IC 95 %: 1,8 - 27,1) y la mayor duración del tratamiento anticoagulante (OR: 2,4; IC 95 %: 1,3 - 4,5).

Conclusiones: En nuestro entorno una de cada cuatro prescripciones de los nuevos anticoagulantes, en pacientes con FANV, sigue las recomendaciones de la AEMPS. Debemos estar alerta ante posibles riesgos de este elevado uso inadecuado..

PALABRAS CLAVE: Anticoagulantes. Calidad de la Atención a la Salud. Prescripción. Atención Primaria de Salud.

ABSTRACT

Use of new oral anticoagulants in primary care. Quality of prescription.

Objective: To assess the quality of prescription of the new oral anticoagulants. To identify possible factors associated with its inappropriate use.

Design: Descriptive cross-sectional study.

Location: Urban primary healthcare district.

Participants: All patients who used new oral anticoagulants (NOAC) during 2015 (153 subjects).

Main measurements: Prescription compliance to the recommendations of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS). Other variables: NOAC prescribed (ATC classification), indication and duration of treatment, prescriber, Charlson index, polypharmacy (5 or more drugs), use of healthcare services, and socio-demographic variables. Multivariate analysis to determine possible factors associated with inappropriate use.

Results: 145 subjects were included (23.8 % of the total users of oral anticoagulants). Average age 76 years (SD:11.4), 50.3 % were women. Rivaroxaban the most prescribed (41.4 %). Indication and usual prescriber: non-valvular atrial fibrillation - NVAf - (93.1 % of cases) and cardiologists (71.7 %). The median of use was 20 months (interquartile range: 8 to 32). 46.9 % of patients used acenocoumarol, and the usual reason for the change was poor INR control. In 74.1 % (100 cases) (CI 95 %: 65.8 - 81.2) the global use of NOAC, in patients with NVAf, was inappropriate. Variables associated with inappropriate use: not to prescribe NOAC from the beginning (OR: 7.0; CI 95 %: 1.8 - 27.1) and longer duration of anticoagulant therapy (OR: 2.4; CI 95 %: 1.3 - 4.5). **Conclusion:** . In our environment, one of every four prescriptions of new anticoagulants, in patients with NVAf, follows the recommendations of the AEMPS. We must be vigilant against possible risks of this high inappropriate use.

KEY WORDS: Anticoagulants. Prescription. Quality of Healthcare. Primary Health Care.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca crónica más frecuente. Su prevalencia se incrementa con la edad, de modo que se estima que la padece un 8,5 % de la población española mayor de 60 años¹. Los fármacos antagonistas de la vitamina K (aVK) son los anticoagulantes orales, utilizados desde hace más de 60 años para prevenir la enfermedad tromboembólica en estos pacientes. El seguimiento de los aVK requiere un estrecho control clínico, un control analítico periódico del INR y un ajuste de dosis frecuente. En España la prevalencia de utilización de aVK oscila entre el 0,7 y 1,8 %².

La irrupción de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) está cambiando el perfil del tratamiento del paciente con fibrilación auricular no valvular (FANV). Ensayos clínicos de no inferioridad, donde se compararon los NACO con warfarina, han dado como resultado, en España, la indicación en prevención de ictus en pacientes con FANV de un inhibidor de la trombina (dabigatrán³) y dos inhibidores del factor Xa (rivaroxabán⁴ y apixabán⁵). En el año 2015 la AEMPS autorizó con las mismas indicaciones un tercer inhibidor directo del factor Xa activado, el edoxabán⁶. En conjunto, la eficacia de los NACO en la prevención de ictus es comparable, si no superior, a los aVK en estos pacientes^{7,8}. Además, generan un riesgo menor de complicaciones hemorrágicas graves, particularmente la hemorragia cerebral. Resulta innecesaria la realización de controles de INR, y su dosificación, prácticamente fija, por su cinética predecible y escasas interacciones, simplifica su manejo diario.

Sin embargo, determinar la eficacia y la seguridad de cada uno de los nuevos fármacos y establecer las ventajas que, frente a los demás, tiene cada uno en determinados perfiles de pacientes, solo se podrá conseguir con estudios comparativos directos entre ellos, que, a día de hoy, son muy limitados. Tampoco se dispone de datos suficientes sobre su eficacia y seguridad a largo plazo y parecen presentar tasas de hemorragias relevantes, similares a warfarina, en relación con el incremento de episodios de sangrado gastrointestinal⁹.

Otro inconveniente asociado a su uso era el no disponer de un antídoto comercializado que revierta los efectos adversos, especialmente ante complicaciones hemorrágicas con riesgo vital, o una intervención quirúrgica urgente. Idarucizumab, un

fármaco de comercialización reciente, constituye la única alternativa para revertir específicamente el efecto anticoagulante de dabigatrán en las situaciones anteriores. Sin embargo, los datos de eficacia y seguridad disponibles en pacientes proceden del análisis intermedio de un único estudio pivotal actualmente en curso (REVERSE-AD) incluyendo un número limitado de pacientes y un elevado coste¹⁰. El que no precise monitorización supone una ventaja pero también ciertos problemas, como la imposibilidad de medir el nivel de anticoagulación, determinar la adhesión al tratamiento o detectar posibles interacciones. La relación coste-efectividad de los NACO resulta difícil de evaluar, los hallazgos hasta el momento son controvertidos y motivo de debate entre autores^{11,12}.

En este contexto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹³ ha identificado y priorizado el grupo de pacientes con FANV, que pudieran obtener un mayor beneficio adicional en la prevención de ictus y embolia sistémica con el uso de los NACO y favorecer la utilización más eficiente dentro del Sistema Nacional de Salud. Las recomendaciones de uso que establece el informe de posicionamiento de la AEMPS aparecen descritas en la Tabla 1.

Una investigación reciente, llevada a cabo en nuestro país en Atención Primaria, evalúa la adecuación del tratamiento antitrombótico y la estrategia terapéutica adoptada respecto a las guías clínicas¹⁴. Se objetivó un elevado uso de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular fundamentalmente antivitaminas K, lo cual era previsible teniendo en cuenta que la fecha de recogida de los datos fue 2011 (en los albores de la comercialización de los NACOs). Sin embargo, en nuestro entorno son escasos los estudios que evalúan el uso de estos nuevos fármacos.

Por ello, nos planteamos como objetivo principal evaluar la adecuación de los prescriptores de NACOs a los criterios recomendados por la AEMPS para su uso en el Sistema Nacional de Salud. Como objetivos secundarios, describir las características de utilización de los nuevos anticoagulantes orales e identificar posibles factores condicionantes asociados a la prescripción inadecuada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional transversal realizado en una Zona Básica de Salud de la ciudad de Albacete, con una población asignada ma-

Presencia de FANV¹ con indicación de tratamiento anticoagulantePacientes con una puntuación CHADS2 \geq 2**Ausencia de contraindicaciones generales para anticoagulación**

- Pacientes que no colaboren y no estén bajo supervisión
- Embarazo
- Hemorragia aguda (al menos durante las 2 primeras semanas tras el episodio) incluyendo hemorragia gastrointestinal, intracraneal, urogenital o del sistema respiratorio, pericarditis aguda, derrames pericárdicos y endocarditis infecciosa
- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central
- Hipertensión grave y/o no controlada
- Alteración de la hemostasia (coagulación, fibrinólisis, función plaquetaria) hereditaria o adquirida con riesgo clínicamente relevante de hemorragia

Presencia de al menos una de las siguientes situaciones clínicas

- Hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de acenocumarol o warfarina
- Antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) (excepto durante la fase aguda)
- Ictus isquémico con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC²
- Pacientes con antivitamina K que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.
- Pacientes con antivitamina K en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional

Ausencia de contraindicaciones específicas para uso de NACOs

- Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) (para dabigatrán)
- ACr < 15 ml/min ni en insuficiencia hepática severa (para rivaroxaban y apixaban)
- Administración concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus y dronedarona (para dabigatrán)
- Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante excepto bajo circunstancias de cambio de terapia

Tabla 1. Recomendaciones de la AEMPS para el uso de NACOs. Para que un paciente sea candidato a tratamiento debe cumplir todos los criterios anteriores

yor de 14 años de 23.019 personas. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que tenían prescrito alguno de los nuevos anticoagulantes orales durante 2015. Fueron excluidos los usuarios de acenocumarol u otros anticoagulantes no orales. La muestra se obtuvo del registro informatizado de prescripción de medicamentos del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). Se utiliza un cuestionario para la recogida de datos elaborado "ad hoc". La fuente de información fueron las historias clínicas informatizadas. El Centro de Salud tiene una experiencia de uso de este tipo de registro de más de 12 años. Todos los pacientes

asignados cuentan con historia clínica informatizada mediante la aplicación Turriano del SESCAM. El personal sanitario (residentes de Medicina Familiar y Comunitaria) fue el encargado de cumplimentar los cuestionarios, previo entrenamiento con el uso del mismo. Se realizó una prueba piloto en 5 individuos para establecer la claridad de las preguntas e instrucciones contenidas en el cuestionario, identificar la información duplicada y registrar el tiempo necesario para completarlo.

La variable principal de estudio fue la adecuación de la prescripción de los NACO, determinada se-

gún la adhesión de los prescriptores a los criterios de uso establecidos por la AEMPS para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular¹³ (Tabla 1). De acuerdo a estos criterios definimos uso adecuado como el cumplimiento de todos los siguientes: la presencia de FANV en pacientes con CHADS2 \geq 2, ausencia de contraindicaciones generales para la anticoagulación, presencia de al menos unos de los criterios señalados por la AEMPS como indicaciones específicas para usar NACO y ausencia de contraindicaciones específicas para su uso. Como variables secundarias se determinó: la frecuencia de prescripción de los NACO mediante el cálculo del porcentaje de pacientes con NACO respecto al total de pacientes anticoagulados con tratamiento oral (obtenido del registro de pacientes incluidos en el programa TAOCAM -seguimiento en atención primaria de pacientes usuarios de acenocumarol-) y la adecuación de todos los nuevos anticoagulantes prescritos a las indicaciones oficiales de la ficha técnica. Así mismo, se evaluó las características de la prescripción y de los pacientes usuarios de NACO, mediante las siguientes variables: sociodemográficas (sexo y edad), NACO usado -según *The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System "ATC"*- (no se incluye Edoxabán, ya que fue comercializado en 2015 cuando el protocolo del estudio ya estaba realizado. Además, se comprobó que durante el periodo de estudio, no aparecía ninguna prescripción en la base de datos), duración del tratamiento, médico prescriptor, nivel asistencial de seguimiento e indicación de la prescripción), proporción de pacientes con diagnóstico de FANV e indicación de anticoagulación según la escala CHA2DS2-VASC: \geq 2 y con alto riesgo hemorrágico anticoagulados según la escala HAS-BLED: \geq 3, controles analíticos realizados, necesidad de derivación o interconsultas, efectos adversos y cese de tratamiento, en su caso, y las causas, problemas de salud registrados (según clasificación CIAP-2), otros fármacos consumidos (según clasificación ATC) y presencia de polimedicación (5 ó más fármacos), determinación del Índice de Comorbilidad de Charlson (se considera ausencia de comorbilidad entre 0 y 1 puntos, comorbilidad baja cuando el índice es 2 y alta comorbilidad cuando es igual o superior a 3 puntos) y frecuentación de servicios sanitarios durante 2015.

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS 19.0. Se realizó el análisis descriptivo y se calculó los correspondientes intervalos de confianza del 95%. Se utilizaron pruebas de comparación de proporciones, verificando sus

condiciones de aplicación (la de la X^2 y la exacta de Fisher). Para estudiar la relación entre una variable binaria y una cuantitativa, se utilizará la prueba de la t de comparación de medias en grupos independientes basada en la ley de Student-Fisher, recurriendo a una prueba no paramétrica (U de Mann-Whitney) al comparar grupos pequeños o cuando se vulneraban los supuestos de normalidad e igualdad de variancias. La asociación entre variables fue considerada como significativa cuando $p < 0,05$. Mediante análisis multivariante (regresión logística) se comprobó la relación de la variable prescripción adecuada de NACO con sus posibles factores condicionantes, se realizó un ajuste estadístico mediante la inclusión controlada de las variables, comprobando si hay factores de confusión, y se eliminaron del modelo las variables que no producían un cambio importante de la odds ratio (OR). Las variables de estudio se incluyeron en el modelo por el método *forward stepwise*, permaneciendo en él cuando producían un cambio importante en el valor de los coeficientes.

RESULTADOS

Fueron finalmente incluidos en el estudio 145 usuarios de NACO durante 2015. Hubo 8 pérdidas por errores de registro o ausencia de datos en la historia clínica. La edad media de los sujetos fue de 76,0 años (DE: 11,4) y la proporción de mujeres fue del 50,3 %. En la Tabla 2 se describen el resto de características de los participantes.

La frecuencia de prescripción de los NACO fue del 23,8 % (145/607) (IC 95 %: 20,5 a 27,4) de los usuarios de anticoagulantes orales. rivaroxabán resultó el más prescrito, en el 41,4 % de los casos (60), seguido de dabagitrán en el 35,8 % (52) y apixabán en el 22,8 % (33). La indicación de uso de NACO correspondió principalmente a la fibrilación auricular no valvular (93,1 % de los casos). El resto de motivos aparecen indicados en la Tabla 3.

El tratamiento fue prescrito mayoritariamente por cardiólogos (71,7 % de los casos). En urgencias hospitalarias se realizó un 8,3 % de las indicaciones y el resto fue pautado por otros especialistas hospitalarios (geriatra, neurólogo, internista, cirujano vascular y hematólogo). La mediana de la duración del tratamiento, hasta el momento del estudio, ha sido de 20 meses (rango intercuartil: 8 a 32) y 93 sujetos (64,1 %) llevaban más de 1 año usando el NACO. Así mismo, el 53,1 % de las prescripciones correspondió a anticoagulación inicial, de modo que 68 pacientes usaban previamente acenocu-

Características*	Hombre n (%)	Mujer n (%)
75 o más años	41 (56,9)	52 (71,2)
Uso de 5 o más medicamentos	60 (83,3)	68 (93,2)
Índice de Charlson (alta morbilidad)	23 (31,9)	14 (19,2)
Presencia de:		
Hipertensión arterial	63 (87,5)	64 (87,7)
Insuficiencia cardiaca	11 (15,3)	18 (24,7)
Diabetes Mellitus	22 (30,6)	14 (19,2)
Ictus previo	12 (16,7)	16 (21,9)
12 o más visitas al médico de familia al año	20 (27,8)	21 (28,8)

Tabla 2. Características de los sujetos estudiados por sexo. *Ninguna de las diferencias según género resultaron estadísticamente significativas

Diagnóstico	n (%)
Fibrilación auricular no valvular	135 (93,1)
Tratamiento de TVP ¹	3 (2,1)
Prevención del TV ² distinto a cirugía cadera/rodilla o recurrencia de TVP/TEP ^{3,4}	2 (1,4)
Prevención de recurrencia de TVP/TEP	1 (0,7)
Valvulopatías ⁴	1 (0,7)
Otras ⁴	3 (2,1)

Tabla 3. Indicaciones para la prescripción de NACO. ¹Trombosis venosa profunda; ²Tromboembolismo venoso; ³Tromboembolismo pulmonar. ⁴Indicaciones no incluidas en ficha técnica

marol. En la Figura 1, se describen los motivos del cambio de anticoagulante oral. En el momento de finalizado el estudio, el 22,1 % de los sujetos había suspendido la medicación. Los motivos aparecen relacionados en la Figura 2. Los éxitus no aparecen registrados como causados directamente por la toma de los anticoagulantes.

Calidad de la prescripción de los nuevos anticoagulantes.

En el 4,2 % de todos los casos la indicación por la que se prescribió el NACO no estaba aprobada en ficha técnica (Tabla 3). Así mismo, el 17,2 % de todos los sujetos presentaban alguna contraindicación general para su consumo, en dos casos dos contraindicaciones simultáneamente, como puede observarse en la Tabla 4.

Se utilizó NACO en 135 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular. En la Tabla 5 aparecen recogidos las proporciones de cumplimiento de cada uno de los criterios que establece la AEMPS para considerar la prescripción del NACO como adecuada. Deben cumplirse todos los criterios: CHADS2 ≥ 2 , ausencia de contraindicaciones generales para la anticoagulación oral, presencia de al menos una indicación específica para el uso de NACO y ausencia de contraindicaciones específicas para su utilización. En nuestro estudio, en el 74,1 % (100 casos) (IC 95 %: 65,8 - 81,2) el uso global de NACO, en pacientes con FANV, fue inadecuado.

Respecto al uso de los nuevos anticoagulantes en pacientes con alto riesgo hemorrágico, evaluado con la escala HAS-BLED ≥ 3 , el 20,7 % de los suje-

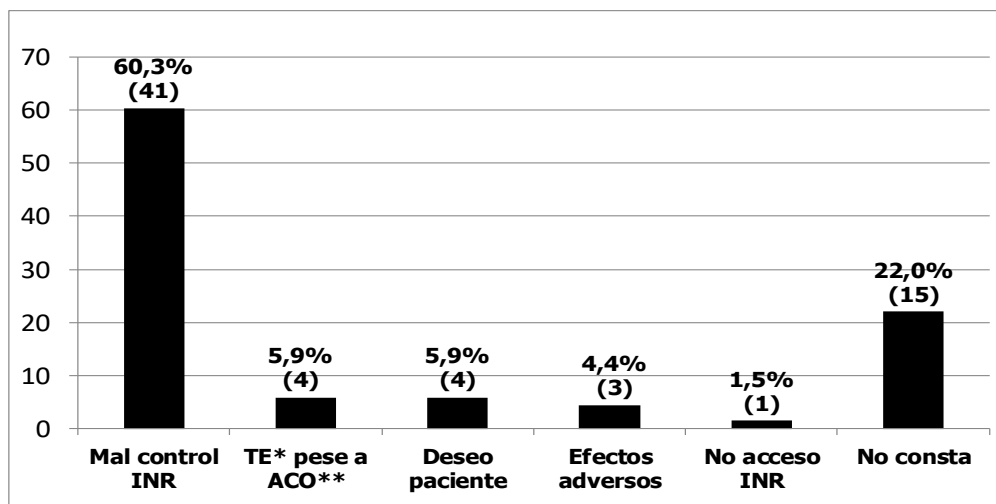


Figura 1. Motivos del cambio de acenocumarol a NACO. * TE: Tromboembolismo; **Anticoagulación oral

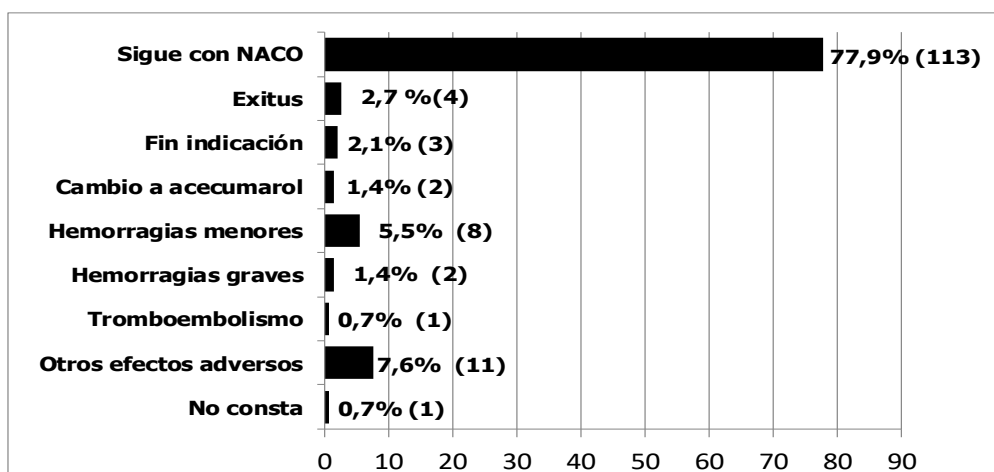


Figura 2. Causas del cese del tratamiento de los nuevos anticoagulantes.

tos con diagnóstico de FANV los tenían prescritos (28 casos). Así mismo, la prescripción inadecuada considerado exclusivamente la escala CHADS2 <2 fue del 25,9 % y con la escala CHA2DS2-VASC <2 del 6,9 %, sin embargo esta última no se incluye como criterio de uso por parte de la AEMPS.

Factores asociados al uso inadecuado de NACO

Se construyó un modelo de regresión logística cuya finalidad fue determinar las variables relacionadas con la prescripción inadecuada de NACO, variable dependiente (1: uso global inadecuado, 0: uso global adecuado). Las variables se incluyeron en el modelo por el método *forward stepwise*, constru-

yéndose en cinco pasos la ecuación de regresión logística e incluyéndose las variables con mayor significación estadística según la prueba de Wald (criterio de salida: $p=0,10$). Fueron incluidas las siguientes variables: edad, sexo, médico prescriptor, nivel asistencial de seguimiento, prescripción por cambio de anticoagulante oral o de inicio, problemas de salud, Índice de Charlson, frecuentación al médico de familia, duración del tratamiento, número de fármacos consumidos. Observamos que las variables asociadas de manera independiente al uso global inadecuado fueron: no prescribir de inicio el NACO (OR: 7,0; IC 95 %: 1,8 - 27,1) y la mayor duración del tratamiento anticoagulante (OR: 2,4; IC 95 %: 1,3 - 4,5), como se describe en la

Contraindicaciones generales	n (% de sujetos¹)
Paciente no colaborador, sin supervisión o con riesgo de caídas (≥ 2 al año)	10 (6,9)
Hemorragia aguda (al menos 2 semanas previas)	1 (0,7)
Hipertensión severa y/o no controlada	7 (4,8)
Alteración de la hemostasia (coagulación, fibrinólisis, función plaquetaria)	7 (4,8)
No contraindicaciones	120 (82,8)
Total pacientes con contraindicaciones generales	25 (17,2)

Tabla 4. Contraindicaciones generales para el uso de anticoagulantes orales, según las recomendaciones de la AEMPS. ¹Respecto a todos los sujetos evaluados al margen de la indicación (n=145)

Criterios evaluados¹	CUMPLEN	NO CUMPLEN
	n (% de sujetos¹)	n (% de sujetos¹)
CHADS2 para indicar la anticoagulación (adecuado con ≥ 2 puntos)	100 (74,1)	35 (25,9)
Contraindicaciones generales para anticoagular (ninguna) ²	113 (83,7)	22 (16,3)
Indicaciones específicas para anticoagular con NACOs (al menos una)	44 (32,6)	91 (67,4)
Contraindicaciones específicas para no anticoagular con NACOs (ninguna)	132 (97,8)	3 (2,2)
Adecuación global de la prescripción de NACOs³	35 (25,9)	100 (74,1)

Tabla 5. Adecuación de la prescripción de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con FANV. Cumplimiento de los criterios evaluados. 1) Sobre el total de 135 sujetos con Fibrilación Auricular No Valvular (FANV). Hay sujetos que cumplen, o incumplen, más de un criterio. 2) De los pacientes usuarios de NACO y diagnóstico de FANV (N=135). 3) Para que la prescripción sea considerada adecuada debe cumplir todos los criterios evaluados de la AEMPS para el uso de los nuevos anticoagulantes orales (NACOs)

Variables	OR	IC 95%	P
No prescribir de inicio el NACO	7,0	1,8 – 27,1	0,004
Mayor duración del tratamiento anticoagulante	3,6	1,3 – 4,5	0,005

Tabla 6. Variables asociadas de modo independiente, mediante análisis multivariante, a la prescripción inadecuada de NACO

Tabla 6. Sin embargo, ni la edad, sexo, problemas de salud o la polifarmacia de los pacientes parecen relacionarse con la pertinencia de la prescripción. En el mismo sentido, la especialidad del médico

prescriptor o la frecuentación de los pacientes a su médico de familia tampoco presentaron una asociación significativa con la adecuación de la prescripción de NACO.

DISCUSIÓN

La frecuencia de prescripción de NACO, en nuestro estudio, representó el 23,8 % del total de pacientes con anticoagulación oral en la Zona Básica de Salud. Esta proporción es inferior a la referida en un registro mundial de tratamiento anticoagulante en pacientes con FANV (GLORIA-AF)¹⁵, en el que se señala un uso global del 47,7 %, aunque con variabilidad geográfica. En Europa y América del Norte se sitúa en torno al 50 % y, por el contrario, en Asia es del 25 %. En Navarra¹⁶, en diciembre de 2015 los nuevos fármacos se utilizaron en el 16,5 %. Estas menores proporciones de uso en nuestro entorno, se podrían explicar por las limitaciones administrativas en la prescripción en nuestra Área de Salud y las recomendaciones restrictivas marcadas desde la AEMPS. Así mismo, estas restricciones y el hecho de que el motivo fundamental de uso es la prevención de embolismos en fibrilación auricular, explicarían el origen de la prescripción, fundamentalmente cardiólogos y en algo más del 8% el Servicio de Urgencias Hospitalario. En este caso, habitualmente con la indicación también del cardiólogo de guardia.

Casi el 47 % de las prescripciones supusieron cambiar de acenocumarol a NACO. El motivo fue mayoritariamente el mal control del INR (60,3 %), aunque en el 22 % de los casos no se registró en la historia clínica la causa del cambio. Además del inadecuado control del INR, se han estimado otras razones para recomendar el cambio a los NACO como son reacciones adversas, antecedentes de hemorragia intracraneal, riesgo de caídas o hemorragia gastrointestinal previa¹⁷. En nuestro estudio se registraron 3 casos de antecedente de hemorragia intracraneal, aunque no constaban como motivo de cambio del anticoagulante.

Respecto a las complicaciones observadas con la toma de los NACO, nuestros datos presentan las limitaciones que corresponden a un estudio transversal para establecer relación causal. Sin embargo, nos llama la atención que en el 22,1 % de los sujetos se suspendieron los NACO y en el 15,2 % por efectos adversos, aunque hemorragias graves y tromboembolismo sólo presentaron el 2,1 % de pacientes en tratamiento. En el estudio Xantus, un estudio multinacional prospectivo reciente realizado sin comparador, se objetivó tras un año de seguimiento una proporción de hemorragia grave del 2,1 % sujetos/año, similar a nuestros hallazgos¹⁸. En este sentido, parecen existir pruebas que con-

firman menores tasas de hemorragia intracraneal comparados con warfarina. Sin embargo, particularmente entre los ancianos, se ha observado un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal de dabigatran 150 mg y rivaroxaban^{8,19}.

Datos recientes obtenidos con los aVK mostraron tasas de interrupción del 32 % y 38 % a los 6 y 12 meses, respectivamente²⁰. En el estudio Xantus la persistencia del tratamiento con rivaroxaban fue del 80 % al año, en la línea con lo observado en el nuestro y en otros estudios similares²¹.

Calidad de la prescripción de los nuevos anticoagulantes

En nuestro estudio, el 95,8 % de las prescripciones de NACO se ajusta a las indicaciones de la ficha técnica. Sin embargo, alguna contraindicación general para el uso de anticoagulación oral (según recomendaciones de la AEMPS) estaba presente en el 17,2 % de los sujetos. La presencia de elevado riesgo de caídas representa casi la mitad de estas contraindicaciones. Se trata de situaciones generalmente no objetivadas, o poco precisas en la práctica clínica y, por tanto, no consideradas. En pacientes tratados con FANV, la interpretación de las escalas de valoración del riesgo trombótico resultó inadecuada en el 25,9 % de las prescripciones, si tenemos en cuenta la escala CHADS2 (≥ 2 de puntos para indicar tratamiento anticoagulante). Sin embargo, al considerar la escala CHA2DS2 VASC (≥ 2 de puntos), la no pertinencia de uso desciende al 6,7 %. Es decir, se consideró por parte de los prescriptores de modo preferente el uso de la CHA2DS2 VASC. Esta escala ha demostrado una mejor identificación de los pacientes que se benefician del tratamiento anticoagulante oral, de modo que aquellos con bajo riesgo, estimado por la escala CHADS, podían mostrar un riesgo moderado e incluso alto al utilizar la escala CHADS VASC²². Sin embargo, la escala CHADS2 dispone de mayor experiencia de uso en la práctica, ha sido utilizada para incluir a los pacientes en los ensayos principales de estos fármacos, aparece en la ficha técnica de los mismos y es la recomendada por la AEMPS. En el mismo sentido, resulta controvertido el uso no individualizado de la escala HAS-BLED (riesgo hemorrágico ≥ 3 puntos). En nuestro estudio, el 20,7 % de sujetos con NACO presentaban riesgo elevado hemorrágico, el cual en principio contraindicaría su prescripción. En este sentido, el posicionamiento de la AEMPS viene a confirmar que el uso de NACO no es una opción en pacientes que presentan una complicación hemorrágica con

fármacos aVK, pero señala que de su determinación no se derivan recomendaciones terapéuticas más allá de realizar un seguimiento más estrecho en pacientes con alto riesgo hemorrágico. La Sociedad Europea de Cardiología recomienda que situaciones de alto riesgo hemorrágico, estimado por una puntuación de la escala HAS-BLED >3 puntos, no contraindican la anticoagulación oral, sino una mayor vigilancia de los pacientes²². Y en la misma línea, la Sociedad Española de Cardiología aconseja el uso de NACO en estos sujetos, especialmente si presentan antecedentes o riesgo de hemorragia intracraneal.

Respecto al cumplimiento de las indicaciones específicas para el uso de los NACO señaladas por la AEMPS en pacientes con FANV, en nuestro estudio sólo resultaron pertinentes en menos de un tercio de las prescripciones. Además, la adecuación global, incluyendo indicaciones, contraindicaciones y resultados de las escalas de riesgo trombótico y hemorrágico, es apenas del 25,9 % de los casos. Estos resultados son inferiores a los hallados en un estudio que también usó como comparador los criterios de la AEMPS, y cuyo cumplimiento fue en el 57 % de los sujetos²³. En cualquier caso, objetivamos la presencia de un elevado incumplimiento de las recomendaciones institucionales oficiales sobre el uso de los nuevos anticoagulantes en la prevención de embolismos sistémicos en pacientes con FANV. En parte puede explicarse por el origen de la prescripción, fundamentalmente consultas de cardiología y otras hospitalarias, especialidades cuyas sociedades abogan abiertamente por el cambio de los criterios de la AEMPS y el uso menos restringido de los NACO.

En nuestro estudio, las únicas variables asociadas de forma independiente con la prescripción inadecuada de los NACO fueron no prescribirlo de inicio y la mayor duración del tratamiento anticoagulante. Estos hallazgos indican que los prescriptores modificaron de forma inadecuada tratamientos previos con acenocumarol por situaciones o indicaciones no recomendadas por la AEMPS. Esta actitud parece justificarse porque algunas de las situaciones clínicas incluidas en los criterios de la AEMPS, pueden no corresponder a contraindicaciones absolutas, debiéndose valorar cuidadosamente e individualmente los beneficios y los riesgos de iniciar o suspender la terapia antitrombótica y las posibles alternativas terapéuticas para anticoagulación. En cualquier caso, sería una línea de investigación confirmar objetivamente las causas de esta falta de

adhesión a las recomendaciones oficiales. El diseño de nuestro estudio no permite determinar la relación causal de esta asociación. Así mismo, otras limitaciones son la dificultad de extrapolar los resultados, se trata de una muestra pequeña pese a haber evaluado el total de pacientes anticoagulados con NACO en una zona básica de salud urbana de características similares a otras de nuestro entorno. Por último, al tratarse de un estudio en el que los datos han sido obtenidos mediante revisión de historias clínicas, podría considerarse cierto sesgo de información, aunque prácticamente la totalidad de la población asignada cuenta con historia clínica abierta informatizada desde hace más de 15 años.

En pacientes de nuestro entorno con FANV, según las recomendaciones de la AEMPS, sólo una de cada cuatro prescripciones de los nuevos anticoagulantes es adecuada. Pese a la importante presión de las sociedades científicas implicadas, incluida la semFYC, para generalizar y modificar los criterios de posicionamiento actuales sobre el uso de los nuevos anticoagulantes, hay importantes lagunas que aclarar. Los ensayos clínicos pivotaes que posibilitaron la comercialización de los NACO parecen presentar irregularidades, como problemas en la precisión del uso de dispositivos de medición del INR o sesgos en el manejo de los datos¹⁶. La información disponible parece no suficientemente fiable respecto a la relación beneficio-riesgo frente a los aVK en fibrilación auricular, lo cual implica la necesidad de conocer los datos completos de los ensayos clínicos para garantizar la transparencia y su veracidad.

En el mismo sentido, no parece justificado que en algunas comunidades (como en nuestro entorno) no se permita al médico de familia la prescripción directa de estos fármacos. Se desconoce el impacto sobre resultados en salud que el procedimiento habitual de visado pudiera conllevar, sobre todo cuando es utilizado con fines de contención, parece necesario investigarlo. Aunque, como señalan las sociedades científicas de Atención Primaria²⁴, el visado debería evolucionar hacia un sistema de prescripción razonada basado en las guías de práctica clínica sin limitaciones determinadas en la especialidad médica.

Nuestros hallazgos plantean, como futuras líneas de investigación, conocer los motivos de la falta de adhesión a las recomendaciones de la AEMPS y determinar oportunidades de mejora a implementar, que garanticen el uso prudente, individualizado

y acorde con las pruebas disponibles de efectividad, seguridad y eficiencia de los nuevos anticoagulantes orales, sin limitaciones de carácter administrativa para Atención Primaria.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales A, Llisterrí JC, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS Rev Esp Cardiol. 2007;60:616-24.
- Noya MS, López-Fernández MF, Batlle J. Gestión del tratamiento anticoagulante oral. Situación en nuestro país. Resultados de la encuesta nacional de tratamiento anticoagulante oral. Haematologica (ed esp). 2001;86(Suppl1):255-61.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104.
- Eckman MH. Decision-making about the use of non-vitamin K oral anticoagulant therapies for patients with atrial fibrillation. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(2):234-40.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. Lancet. 2014;383(9921):955-62.
- Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. BMJ. 2015;350:h1585. <http://www.bmj.com/content/bmj/350/bmj.h1585.full.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de idarucizumab (Praxbind®) como antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en situaciones de urgencia, 20 de junio de 2016 [acceso 19 de julio de 2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-idarucizumab-Praxbind-anticoagulantes-orales.pdf>
- Soler-Martínez S. Sobre el coste-efectividad del dabigatrán. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2013;66(6):512.
- González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012;65(10):901-10.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 23 de diciembre, 2013 [acceso 21 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
- Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G, Pastor-Fuentes A; en nombre de los Investigadores del Estudio FIATE (Situación actual de la Fibrilación auricular en Atención primaria en España). Med Clin (Barc). 2013;141(7):279-286.
- Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, et al. Antithrombotic Treatment in Atrial Fibrillation. Am J Med. 2015;128(12):1306-13.
- Ervti López J. Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular. Irregularidades y lagunas en su autorización. BIT Navarra. 2016;24(1):1-12.
- Wang Y, Bajorek B. Clinical pre-test of a computerised antithrombotic risk assessment tool for stroke prevention in atrial fibrillation patients: giving consideration to NOACs. J Eval Clin Pract. 2016 Jun 7. doi: 10.1111/jep.12554
- Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: real world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016;37(14):1145-53.
- Lin L, Lim WS, Zhou HJ, Khoo AL, Tan KT, Chew AP, et al. JClinical and Safety Outcomes of Oral Antithrombotics for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Am Med Dir Assoc 2015;16(12):1103.e1-19. [acceso 21 de julio de 2016]
- Nelson WW, Song X, Coleman CI, Thomson E, Smith DM, Damaraju CVSchein JR. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. Curr Med Res Opin. 2014;30:2461-2469.
- Beyer-Westendorf J, Förster K, Ebertz F, Gelbricht V, Schreier T, Göbelt M, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. Europace 2015;17:530-538.
- Sociedad Española de Cardiología (sede web); 2015 [acceso 25 de julio de 2016]. Roldán I, Marín F, Tello-Montoliu A, Roldán V, Anguita M, Ruiz Nodar JM, et al. Propuesta de modificación de posicionamiento terapéutico para uso de NACO. Disponible en: <http://secardiologia.es/institucional/comunicados/comunicados-oficiales/6541-propuesta-de-modificacion-de-posicionamiento-terapeutico-para-uso-de-naco>
- Pérez-Vázquez A, Gómez-Fernández O, Pinín-García C, Pintos-Martínez MP. Nuevos anticoagulantes en un escenario de Atención Primaria: Aplicación de criterios de coste-efectividad probabilísticos y criterios de la Agencia Espa-

ñola de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cad Aten Primaria. 2014;20:82-87.

24. Lobos Bejarano JM , Polo García J, Vargas Ortega D. El médico de familia ante las barreras en la prescripción de los nuevos anticoagulantes orales: heterogeneidad, in-

equidad y confusión. Posicionamiento de las Sociedades Científicas de Atención Primaria en España. Aten Primaria. 2014;46(1):1-3.